

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-335527

(43)公開日 平成6年(1994)12月6日

(51) Int.Cl. ⁵ A 61 M 1/14 A 61 K 9/08	識別記号 3 2 1	府内整理番号 9052-4C B 9455-4C	F I	技術表示箇所
---	---------------	--------------------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平5-179772	(71)出願人 000191766 森ドルセル株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目3番8号
(22)出願日 平成5年(1993)6月25日	(72)発明者 白石 澄廣 滋賀県大津市瀬田橋本町200番地24
(31)優先権主張番号 特願平5-100452	(72)発明者 菊地 武大 滋賀県野洲郡野洲町永原1444番地29号
(32)優先日 平5(1993)4月2日	(72)発明者 野村 繁幸 滋賀県野洲郡野洲町南桜1460番地75号
(33)優先権主張国 日本 (JP)	(72)発明者 弓狩 康三 神奈川県鎌倉市今泉台7丁目3番8号

(54)【発明の名称】重曹透析用剤

(57)【要約】

【構成】少なくともNa⁺、Ca⁺⁺、Cl⁻及びHCO₃⁻を含有する透析液の調製に必要な電解質と薬理学的に許容される固体の有機酸とを含有する積層型製剤であって、前記有機酸を含み重炭酸塩を含まない層と重炭酸塩を含み前記有機酸を含まない層が中間層を挟んで積層されてなる透析用剤。

【効果】本発明の透析用剤は、長期保存が可能な顆粒剤であり、取り扱い易く、その所定量又は計算量を水に溶かすだけで重曹透析液が速やかに調製できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】少なくとも Na^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及び HCO_3^- を含有する透析液の調製に必要な電解質と薬理学的に許容される固体の有機酸とを含有する積層型製剤であって、前記有機酸を含み重炭酸塩を含まない層と重炭酸塩を含み前記有機酸を含まない層が中間層を挟んで積層されてなる透析用剤。

【請求項2】固体の有機酸がクエン酸、酒石酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸及びリンゴ酸からなる群から選ばれた1種又は2種以上である請求項1に記載の透析用剤。

【請求項3】積層型製剤が、芯物質(核)、内層、中間層及び外層の多層構造を有し、芯物質が塩化ナトリウムであり、内層に固体の有機酸が含まれ、外層に重炭酸塩が含まれた球形顆粒剤である請求項1又は2に記載の透析用剤。

【請求項4】実質的に酸素ガスが存在しない状態で保存された請求項1に記載の透析用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、炭酸水素イオンを含有する透析液、すなわち重曹透析液を調製するための固形製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、下記のような重曹透析液の需要が増加している。

Na^+	120～150 mEq/1
K^+	0.5～3.0 mEq/1
Ca^{++}	1.5～4.5 mEq/1
Mg^{++}	0～2.0 mEq/1
Cl^-	90～135 mEq/1
HCO_3^-	20～35 mEq/1
CH_3CO_2^-	5～10 mEq/1
ブドウ糖	0～2.5 g/1

しかし、このような組成の透析液は、1人1回の血液透析に大量(約350リットル)使用され、しかも製剤的に不安定なことから、使用直前に調製せざるを得ず、古くは各種電解質の正確な秤量、溶解、pH調整など煩雑な作業を要するものであった。

【0003】そこで前記作業を軽減するものとして、1人1回分の包装単位で、必要な成分中炭酸水素ナトリウムを別にした濃厚原液(約11リットル)が市販されるようになった。しかし、運搬、保管場所、透析液調製時の取り扱い等において十分改良されたとは言えず、その後も種々の提案がなされている。例えば、特開平3-74331号公報には、重曹透析液調製に必要な成分を、カルシウム成分を含み炭酸水素ナトリウムを含まない群と炭酸水素ナトリウムを含みカルシウム成分を含まない群とに分け、前者にはpH調整剤としての酢酸を含ませ、両群をそれぞれ造粒して混合した透析用剤が開示さ

10

2

れている。この発明は、所定量の透析用剤を単に計算量の水に溶解するだけで重曹透析液の調製ができるようにしたものであるが、pH調整剤として液体の酸が使用されているため、たとえ少量であっても経時に酸と炭酸水素ナトリウムの反応が進み、炭酸水素イオン含量の減少をもたらす虞があり、さらには、長期保存中に造粒物の凝集が生じ、取り扱いに不便を來す可能性があるなどの問題点を有している。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、重曹透析液を調製するために必要な電解質とpH調整剤を含む固形製剤であって、安定性に優れ、用時に水に速やかに溶ける透析用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、透析用剤に必要な各電解質、さらには必要に応じて添加するブドウ糖の安定性及び吸湿性について考慮しながら、pH調整剤をも含めた安定な固形製剤の可能性について鋭意研究した。その結果、pH調整剤として薬理学的に許容される固体の有機酸を使用し、必要な成分を、有機酸を含み重炭酸塩を含まない群(A群)、有機酸及び重炭酸塩を共に含まない群(B群)及び重炭酸塩を含み有機酸を含まない群(C群)に分け、各群をB群からなる層を中间にして積層した製剤にすることにより、前記課題が解決できることを見出した。本発明はその知見に基づいて完成したものである。

20

【0006】すなわち、本発明は、少なくとも Na^+ 、 Ca^{++} 、 Cl^- 及び HCO_3^- を含有する透析液の調製に必要な電解質と薬理学的に許容される固体の有機酸とを含有する積層型製剤であって、前記有機酸を含み重炭酸塩を含まない層と重炭酸塩を含み前記有機酸を含まない層が中間層を挟んで積層されてなる透析用剤を提供するものである。

30

【0007】前記固体の有機酸としては、例えばクエン酸、酒石酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸、リンゴ酸等を挙げることができ、中でもクエン酸が好ましい。これらの有機酸は1種のみならず2種以上を使用してもよい。

40

【0008】本発明に用いられる電解質は薬理学的に許容されるものでなければならない。例えば、従来の技術の項に記載した重曹透析液の成分を与えるものとして、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルコン酸カルシウム等を挙げることができる。本発明を構成する顆粒剤は、上記のような電解質と共に、血液中に含まれるその他の成分、例えばブドウ糖等を含むことができる。

50

【0009】本発明の透析用剤に含まれる成分の好ましい配合範囲を、透析液調製後の組成範囲で示せば下記の如くであり、そのpHは7.0～8.0、より好ましく

は7.2~7.6である。

N a ⁺	1 2 0	~ 1 5 0	mEq / 1
K ⁺	0	~ 4	mEq / 1
C a ⁺⁺	1	~ 6	mEq / 1
M g ⁺⁺	0	~ 2	mEq / 1
C l ⁻	9 0	~ 1 3 5	mEq / 1
C H ₃ C O O ⁻	2	~ 1 5	mEq / 1
H C O ₃ ⁻	1 0	~ 4 0	mEq / 1
固体の有機酸	1	~ 5	mEq / 1
ブドウ糖	0	~ 1 0	g / 1

【0010】本発明透析用剤の製造に当り、化合物を選択し配合割合を設定する場合は、例えば上記に基づいて各成分の濃度を設定し、各成分を供給できる化合物の組合せにより逆算すればよい。

【0011】本発明透析用剤の剤形としては、芯物質(核)、内層、中間層及び外層からなる積層型の球形顆粒剤が好ましい。また、これらの各層を形成するに当たり、それぞれに好ましい化合物群を示せば次の如くである。

芯物質(核) 塩化ナトリウム

内層 固体の有機酸(クエン酸、酒石酸、マレイン酸、オキサロ酢酸、イソクエン酸、リンゴ酸)、酸性塩(塩化カルシウム、塩化マグネシウム)

塩化ナトリウム、塩化カリウム、ブドウ糖

中間層 塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルコン酸カルシウム、ブドウ糖

外層 重炭酸塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム)、塩化ナトリウム、塩化カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、グルコン酸カルシウム、ブドウ糖

上記において外層に含まれる化合物が特に重要である。すなわち、外層に重炭酸塩を単独で若しくはその他の塩との混合物として含ませれば、透析液調製の際、蒸留水に塩基性の重炭酸塩含有層、中間層、有機酸含有層が順次溶解して中性~微アルカリ性に調整されるため、炭酸ガスの発生を防ぐことができ、好都合である。

【0012】本発明の積層型製剤は、公知の方法に基づいて製造できる。例えば、使用する化合物を固体の有機酸、カルシウム及びマグネシウムを含む群、酢酸ナトリウム及びブドウ糖を含む群、重炭酸塩を含む群の3群に分け、各群の混合物をサンプルミル(不二パウダル社製)等の粉碎機で微粉化する。次に粒径355~500μmの塩化ナトリウムを遠心流動型コーティング造粒装置に入れる、ブドウ糖溶液を噴霧しながら前記微粉末を順次粉末添加することによって球状の積層顆粒剤が得られる。

【0013】本発明の透析用剤は、実質的に酸素ガスが存在しない状態で保存すれば、より安定である。その包装に当たっては、例えば窒素気流中あるいは炭酸ガス中

20

30

40

50

で酸素ガスバリヤー性の高い容器に充填し、密封すればよい。

【0014】

【作用】従来pH調整剤として使用されていた液体の酢酸若しくは乳酸に代えて固体の有機酸を用い、pH調整剤と重炭酸塩が接触しないよう多層型製剤にすることにより、重曹透析液調製に必要な全ての成分を含む安定な製剤が得られる。また、顆粒剤としたことから、取り扱い易く然も水に速やかに溶解する。

【0015】

【実施例】以下の実施例に記載する「%」は重量による。

実施例1

クエン酸80g、塩化カルシウム・2水和物88.4g及び塩化マグネシウム・6水和物40.8gを万能搅拌機(品川工業所製、SD-02型)で搅拌し、サンプルミル(不二パウダル製、粉碎機KIIW-1型)で粉碎して第1微粉末を得た。塩化カリウム59.6g、酢酸ナトリウム196.4g及びブドウ糖200gを前記と同様にして混合、粉碎して第2微粉末を得た。さらに炭酸水素ナトリウム1008gをサンプルミルで粉碎し第3微粉末を得た。次に、粒子径355~500μmの塩化ナトリウム2430.8gを遠心流動型コーティング造粒装置(フロイント産業社製、CF-360S型)に入れ、回転させ(回転数500rpm)且つ50%ブドウ糖溶液(溶媒は、エタノールと水が1:1の混合液)を噴霧しながら先の第1微粉末、第2微粉末、第3微粉末の順に添加し、球形の顆粒剤を得た。なお、前記噴霧の液量は全量400mlとした。得られた顆粒剤を減圧下40℃で5時間乾燥した後、分級して12~24メッシュの顆粒剤を得、目的の透析用剤とした。

粒度分布 12~18メッシュ 82.3%

18~24メッシュ 17.7%

比容積 0.828g/m³

【0016】実施例2

実施例1と同様にして、クエン酸80g、塩化カルシウム・2水和物88.4g及び塩化マグネシウム・6水和物40.8gから第1微粉末を、塩化ナトリウム630.8g、塩化カリウム59.6g、酢酸ナトリウム196.4g及びブドウ糖200gから第2微粉末を、さ

5

らに炭酸水素ナトリウム 100.8 g から第3微粉末をそれぞれ得、粒子径 3.55~5.00 μm の塩化ナトリウム 180.0 g に順次積層した（造粒装置による回転数：250 rpm）。なお 50% ブドウ糖溶液の噴霧液量は全量 400 ml とした。以下の操作も実施例1と同様にして 1.2~2.4 メッシュの顆粒剤を得、目的の透析用剤とした。

粒度分布 1.2~1.8 メッシュ 99.6%

1.8~2.4 メッシュ 0.4%

比容積 0.802 g/m³

10

【0017】実施例3

実施例1と同様にして、クエン酸 8.0 g、塩化カルシウム・2水和物 8.4 g、塩化マグネシウム・6水和物 40.8 g 及び塩化カリウム 59.6 g から第1微粉末を、塩化ナトリウム 630.8 g、酢酸ナトリウム 19.6 g 及びブドウ糖 200 g から第2微粉末を、さらに炭酸水素ナトリウム 100.8 g から第3微粉末をそれぞれ得、粒子径 3.55~5.00 μm の塩化ナトリウム 180.0 g に順次積層した（造粒装置による回転数：400 rpm）。なお 50% ブドウ糖溶液の噴霧液量は全量 400 ml とした。以下の操作も実施例1と同様にして 1.2~2.4 メッシュの顆粒剤を得、窒素気流中でポリエ

6

チレン-アルミ箔-ポリエチレンの三層ラミネートシート製容器に充填し、密封した。

粒度分布 1.2~1.8 メッシュ 92.2%

1.8~2.4 メッシュ 7.8%

比容積 0.817 g/m³

【0018】【試験例1】実施例1、2及び3の透析用剤をそれぞれガラス瓶に入れ、密栓して 40℃ にて 3か月間保存し（実施例3で製造した透析用剤のみ、ガラス瓶内の空間部を窒素ガスで置換）、1か月経過毎に対照との色差（ΔE）、凝集の有無、水に溶解後の炭酸水素イオン濃度及び pH を測定した。前記溶解に際し、何れの試料も数分以内に溶解した。なお、色差は、対応する実施例の透析用剤を 5℃ にて同様に保存して対照とし、色差計（日本電色工業株式会社製、Σ80型）を用いて測定した。炭酸水素イオン濃度及び pH は、試料 10.76 g を蒸留水に溶かして 1000 ml とし、それぞれイオンクロマトグラフィー（横河電機株式会社製、IC-500S型）及び pH メータ（堀場製作所製、F-16型）を用いて測定した。それらの結果を表1に示した。

【0019】

【表1】

	0か月	1か月後	2か月後	3か月後
実施例1 色差（ΔE）	0	0.15	0.23	0.27
凝集の有無	無し	無し	無し	無し
HCO ₃ ⁻ 残存率	100%	98.5 %	99.3%	98.0%
pH	7.22	7.21	7.24	7.26
実施例2 色差（ΔE）	0	0.18	0.23	0.28
凝集の有無	無し	無し	無し	無し
HCO ₃ ⁻ 残存率	100%	99.0 %	98.3%	98.1%
pH	7.20	7.18	7.22	7.25
実施例3 色差（ΔE）	0	0.14	0.21	0.23
凝集の有無	無し	無し	無し	無し
HCO ₃ ⁻ 残存率	100%	99.4 %	99.1%	98.9%
pH	7.20	7.20	7.22	7.23

【0020】表1より、本発明透析用剤は、長期保存後も外観（色）と炭酸水素ナトリウム含量が殆ど変化せず、水に速やかに溶け、凝集物は生じないことが分かる。

【0021】〔試験例2〕実施例1の透析用剤を100
0mlのポリエチレン容器に800g入れ、容器内の上*

*部、中部、下部の3か所より試料を採取し、それぞれ10.76gを蒸留水に溶かして1000mlとし、ナトリウムイオン濃度、カルシウムイオン濃度及び炭酸水素イオン濃度を測定した。それらの結果を表2に示した。

【0022】

【表2】

	上部	中部	下部
実施例1 Na ⁺ (mEq/l)	139.35	141.24	138.93
Ca ⁺⁺ (mEq/l)	2.97	3.02	2.95
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	29.68	29.91	28.87

【0023】表2より、本発明透析用剤は、含量偏析がないことが分かる。

【0024】

【発明の効果】本発明の透析用剤は、長期保存が可能な顆粒剤であり、取り扱い易く、その所定量又は計算量を20 水に溶かすだけで重曹透析液が速やかに調製できる。